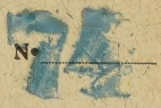
FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

# THÈSE



POUR

## LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

PIERRE DHAUSSY

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Né à Mennevret (Aisne), le 3 Août 1909

# Les Avantages des Solutions d'Hyposulfite de Soude sur l'eau distillée comme solvant des Sels arsenicaux pour les Injections intraveineuses

Travail du Service de M. le Docteur P. RAVAUT
(Hôpital St-Louis)

*Président :* M. GOUGEROT, *Professeur*

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND, EDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN
—
1930

# THESE

POUR

## LE DOCTORAT EN MÉDECINE

D. 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

# THÈSE

N°.....

POUR

## LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

PIERRE DHAUSSY

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né à Mennevret (Aisne), le 3 Août 1909

# Les Avantages des Solutions d'Hyposulfite de Soude sur l'eau distillée comme solvant des Sels arsenicaux pour les Injections intraveineues

Travail du Service de M. le Docteur P. RAVAUT

(Hôpital St-Louis)

*Président :* M. GOUGEROT, *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, EDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1930

**LE DOYEN. . . . . M. ROGER.**

## I. — PROFESSEURS

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | ROUVIÈRE. |
| Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale | CUNÉO. |
| Physiologie | ROGER |
| Physique médicale | STROHL. |
| Chimie médicale | DESGREZ. |
| Bactériologie | LEMIERRE. |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale | BRUMPT. |
| Pathologie et thérapeutique générales | N... |
| Pathologie médicale | N... |
| Pathologie chirurgicale | LECÈNE. |
| Anatomie pathologique | ROUSSY. |
| Histologie | CHAMPY. |
| Pharmacologie et matière médicale | TIFFENEAU. |
| Thérapeutique | LŒPER. |
| Hygiène et médecine préventive | TANON. |
| Médecine légale | BALTHAZAR. |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | MÉNÉTRIER. |
| Pathologie expérimentale et comparée | RATHERY. |
| Hydrologie, thérapeutique et climatologie | M. VILLARET. |
| Clinique médicale | CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. Marcel LABBÉ |
| Hygiène et clinique de la première enfance | LEREBOULLET. |
| Clinique des maladies des enfants | NOBÉCOURT. |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale | H. CLAUDE. |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | GOUGEROT. |
| Clinique des maladies du système nerveux | GUILLAIN. |
| Clinique des maladies infectieuses | TEISSIER. |
| Clinique chirurgicale | DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET. |
| Clinique ophtalmologique | TERRIEN. |
| Clinique urologique | LEGUEU. |
| Clinique d'accouchements | COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN. |
| Clinique gynécologique | J.-L. FAURE. |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | OMBRÉDANNE. |
| Clinique thérapeutique médicale | VAQUEZ. |
| Clinique oto-rhino-laryngologique | SEBILEAU |
| Clinique thérapeutique chirurgicale | Pierre DUVAL. |
| Clinique propédeutique | SERGENT. |
| Clinique de la tuberculose | Léon BERNARD |
| Professeur sans chaire | BRANCA |
| Professeur sans chaire | MAUCLAIRE. |

## II. — AGRÉGES EN EXERCICE

| MM. | |
|---|---|
| ALAJOUANINE | Neurologie et psychiatrie. |
| AUBERTIN | Pathologie médicale. |
| BÉNARD (Henri) | Pathologie médicale. |
| BINET | Physiologie. |
| BLANCHETIÈRE | Chimie biologique. |
| BROCQ | Pathologie chirurgicale. |
| BRULÉ | Pathologie médicale. |
| CADENAT | Pathologie chirurgicale. |
| CATHALA | Pathologie médicale. |
| CHABROL | Pathologie médicale. |
| CHEVALLIER | Pathologie médicale. |
| DE GAUDART D'ALLAINES | Pathologie chirurgicale. |
| DOGNON | Physique. |
| DONZELOT | Pathologie médicale. |
| ÉCALLE | Obstétrique. |
| FEY | Urologie. |
| GARNIER | Pathologie expérimentale. |
| GASTINEL | Bactériologie. |
| GATELLIER | Pathologie chirurgicale. |
| GIROUD | Histologie. |
| HARVIER | Pathologie médicale. |
| HOVELACQUE | Anatomie. |
| HUTINEL | Pathologie médicale. |
| JOANNON | Hygiène. |
| JOYEUX | Parasitologie. |

| MM. | |
|---|---|
| LABBÉ (Henri) | Chimie biologique. |
| LAROCHE (Guy) | Pathologie médicale. |
| LEMAITRE | Oto-rhino-laryngologie. |
| LEROUX | Anatomie pathologique. |
| LEVEUF | Pathologie chirurgic. |
| LIAN | Pathologie médicale. |
| MERCIER (Fern.) | Pharmacologie. |
| MONDOR | Pathologie chirurgic. |
| MOREAU | Pathologie médicale. |
| MOULONGUET | Pathologie chirurgicale |
| MOURE | Pathologie chirurgicale. |
| MULON | Histologie. |
| OBERLING | Anatomie pathologique. |
| OLIVIER | Anatomie. |
| PIÉDELIÈVRE | Médecine légale. |
| PORTES | Obstétrique. |
| QUÉNU | Pathologie chirurgicale. |
| RICHET | Physiologie. |
| SÉZARY | Dermatologie et syphiligraphie. |
| VALLERY-RADOT (Pasteur) | Pathologie médicale. |
| VAUDESCAL | Obstétrique. |
| VELTER | Ophtalmologie. |
| VERNE | Histologie. |
| VIGNES | Obstétrique |

## III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

### pour le service des examens

| MM. | |
|---|---|
| BUSQUET | Pharmacologie. |
| GUÉNIOT | Obstétrique. |
| LEQUEUX | Obstétrique. |

| MM. | |
|---|---|
| NEVEU-LEMAIRE | Parasitologie. |
| RETTERER | Histologie. |
| ZIMMERN | Physique. |

## IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

### à titre permanent

| MM. | | MM. | |
|---|---|---|---|
| ALGLAVE . . . . | Clinique chirurgicale. | LÉRI. . . . . | Clinique médicale. |
| AUVRAY. . . . . | Clinique chirurgicale. | MOCQUOT. . . . | Clinique chirurgicale. |
| CHEVASSU. . . . | Clinique chirurgicale. | PROUST . . . . . | Clinique chirurgicale. |
| LAIGNEL-LAVASTINE. . | Clinique médicale. | SCHWARTZ. . . . | Clinique chirurgicale. |
| LE LORIER. . . . | Clinique obstétricale. | | |

## V. — CHARGÉS DE COURS

| | |
|---|---|
| MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire . . . . . | Chargé du cours de chirurgie orthopédiqu chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes. |
| FREY . . . . . | Stomatologie. |
| CHAILLEY-BERT . . . . . | Éducation physique. |
| LEDOUX-LEBARD . . . . . | Radiologie clinique. |
| WEILL-HALLÉ . . . . . | Puériculture. |

---

*Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

---

A MA MÈRE

A MA SŒUR

A MON PÈRE

*Il a guidé nos premiers pas en médecine et reste pour nous un exemple de courage et d'admiration.*
*Faible témoignage d'affection filiale.*

A MA FEMME

*Témoignage d'affection et de sincère dévouement.*

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

A MES MAITRES

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur H. GOUGEROT

Officier de la Légion d'Honneur
Professeur de Clinique de Dermatologie
et Syphiligraphie
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Président de la Société de Prophylaxie sanitaire
et morale

*Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.*

*Hommage de gratitude et de respect.*

A M. le Docteur P. RAVAUT

Officier de la Légion d'Honneur
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Membre de l'Académie de médecine
Vice-Président de la Société française de Dermatologie
et de Syphiligraphie

*A qui nous devons le sujet de cette thèse et qui nous en a grandement facilité l'exécution.*

*Nous lui exprimons nos sentiments de respectueuse admiration et de notre grand dévouement.*

A M. le Docteur L. RICHON

Médecin-assistant
a la polyclinique de l'Hôpital Saint-Louis
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Il fut de tous temps un maître vénéré et très écouté.*

*Remerciements affectueux pour les conseils qu'il nous a donnés et pour l'amitié dont il nous honore.*

*Externat*

Monsieur le Dr HALLOPEAU (*in memoriam*).
Monsieur le Pr agrégé MARION.
Monsieur le Dr GUIMBELLOT.
Monsieur le Dr de MASSARY.

Nous tenons à remercier particulièrement MM. les docteurs BOCCAGE et FILLIOL, et M. DEBUCQUOY, interne des hôpitaux, qui ont bien voulu nous aider dans nos statistiques.

# Introduction

On a longtemps étudié des dissolvants et des solutions permettant d'éviter les accidents (intolérance générale ictères, manifestations cutanées, etc...) occasionnées par le novarsénobenzol.

Différents auteurs ont conseillé d'y remédier par l'emploi de certains médicaments. Nous verrons dans un chapitre suivant que les résultats obtenus par ceux-ci ont été très inégaux.

M. Ravaut, en présence de ces accidents, a pensé que l'hyposulfite de soude pourrait avoir une heureuse influence sur ces ictères et ces affections cutanées, et depuis de nombreuses années il expérimente dans son service l'action de ce corps.

En 1920, M. Ravaut faisait paraître un article (1) sur l'importance des traitements internes en dermatologie et préconisait pour la première fois l'emploi de l'hyposulfite de soude.

La même année (2) il obtenait un bon résultat par l'usage de l'hyposulfite de soude dans une dermite érysipélateuse de la joue récidivant régulièrement depuis qua-

(1) Ravaut : *Presse Médicale*, 8 janvier 1920.
(2) Ravaut : *Bulletin Médical*, n° 62, décembre 1920.

tre ans et obtenait une désensibilisation progressive et une disparition complète des accidents sous l'influence de ce corps.

Continuant ses observations, il obtenait les mêmes résultats (1) dans un érysipèle chronique récidivant de la jambe datant de deux ans avec éléphantiasis et présentait un rapport détaillé au Congrès des dermatologistes de langue française (2) sur la sensibilisation et la désensibilisation dans les affections cutanées.

Depuis, en novembre 1928, il intervenait à nouveau à propos de la pathogénie et du traitement des ictères para-arsénicaux (3), et M. Filliol, dans sa thèse sur les ictères parathérapeutiques (4), préconisait aussi l'usage de l'hyposulfite de soude dans le traitement arsénical et disait notamment : « La technique d'injection (et quantité de solvant) ne semble pas avoir d'influence sur la fréquence des ictères : peut-être cette pratique (de l'hyposulfite de soude) en diminue-t-elle la fréquence; une observation plus prolongée est nécessaire pour l'affirmer ».

C'est cette observation que nous avons voulu rapporter et qui fait le sujet de notre thèse. Quand M. Filliol écrivit son travail sur les ictères parathérapeutiques, l'usage de l'hyposulfite de soude comme solvant dans les injections de norvasénobenzol n'était pas encore appliqué d'une manière systématique. Depuis mars 1929, M. Ravaut a employé d'une façon continue l'hyposulfite de soude dans le traitement par le novar sous forme d'une solution rem-

(1) Ravaut : *Bulletin Médical*, n° 4, janvier 1923.
(2) Strasbourg, juillet 1923.
(3) Société française de dermatologie, novembre 1928.
(4) Filliol : Thèse Paris, 1929.

plaçant l'eau distillée. Nous avons pensé qu'un temps suffisamment long s'était écoulé pour faire l'étude de cette thérapeutique qui a apporté en presque une année une diminution notable, non seulement des ictères, mais encore des manifestations cutanées et de tous les malaises en général occasionnés par l'emploi du novarsénobenzol.

Pour cela, nous verrons d'abord en une revue générale les autres médicaments qui ont été employés dans ce sens avant l'hyposulfite. Puis nous étudierons les résultats obtenus par l'usage de l'hyposulfite en dermatologie et en syphiligraphie. Enfin nous étudierons les résultats que nous avons obtenus nous-mêmes en étudiant l'action de ce corps employé comme solvant dans les injections intraveineuses de novarsénobenzol.

CHAPITRE PREMIER

## Des Différents Corps Employés avant l'Hyposulfite de Soude contre les Accidents Arsénobenzoliques

Depuis longtemps les accidents occasionnés par le novarsénobenzol ont fait l'objet d'un grand nombre d'études. Chacun s'est efforcé de combattre ou d'atténuer l'apparition de ces accidents. Différents auteurs ont préconisé l'emploi de certains médicaments susceptibles d'entraver l'action néfaste post-thérapeutique du novarsénobenzol.

C'est ainsi que M. Du Hot (de Bruxelles) (1) en se basant sur les travaux de Jeanselme et Pomaret qui tendent à prouver que le choc arsénobenzolique est produit par la fonction phénol des arsénos sur le sérum sanguin en présence d'un acide, a essayé d'éviter les inconvénients d'une floculation trop brusque en utilisant comme dissolvant la solution glycosée à 50 %, de façon à neutraliser l'action

(1) Du Hot : Pratique des arsénobenzènes en solutions hyperglycosées. Congrès de dermatologie, juillet 1922.

de ces acides. Dans cinq cas, l'auteur a pu continuer ces cures arsénicales qui n'eussent pas été tolérées autrement. Ces résultats furent confirmés par ceux obtenus dans le service de M. le professeur Gougerot, mais semblent cependant avoir été assez inégaux.

MM. Gougerot et Bertillon (1) essayèrent de traiter les accidents précoces de l'arsenic par l'usage de l'éosinate de césium. Ce corps fut employé en solution aqueuse à 5 ou 6 %. Il se révéla non toxique et son action protectrice contre la cure nitritoïde fut manifeste. Les accidents arsénicaux des premières heures : fièvre, vomissements, céphalée, subirent aussi une heureuse influence. La question est à l'étude pour les accidents tardifs : l'érythrodermie. La netteté des résultats obtenus par l'usage de ce corps découvert par Pierre Girard et E. La Peyre (2) doit rendre de grands services à la syphiligraphie pour combattre les accidents précoces de l'arsenic et guérir les accidents déclarés. Cependant l'usage de l'éosinate de césium ne peut encore être très répandu. Il est rare à trouver et il doit être d'une pureté absolue et spécialement bromé, car : « injecter un éosinate imparfait, c'est courir à un échec et à un danger ».

D'autres corps furent ensuite proposés.

Dans un article sur les polyintolérances aux antisyphilitiques (3), M. Gougerot concluait en disant : « Si le

(1) Gougerot et Bertillon : Société de dermatologie, décembre 1926.

(2) Pierre Girard et Edouard La Peyre : Protection du choc direct non anaphylactique et vis-à-vis du choc anaphylactique. Soc. biologie, 12 juin 1926.

(3) Gougerot : *Paris Médical*, 6 mars 1926.

malade se montre intolérant total aux trois grands médicaments (As. Bi. Hg.), le problème devient de plus en plus difficile; mais il faut se souvenir que nous disposons encore d'antisyphilitiques efficaces quoique moins puissants que l'As. Bi. et le Hg. : ce sont le tartrovanadate de potassium à 2 ou 3 %, l'uranate d'ammoniaque..., l'hyposulfite double d'or et de sodium ».

Dans un autre article (1) sur la pathogénie et le traitement des accidents dus à l'arsénothérapie, M. Gougerot préconisait l'alcalinisation préventive de l'organisme par l'injection de bicarbonate de soude les jours précédents et intercalaires et 15 minutes avant l'injection de novar; de même que l'injection intraveineuse de carbonate de soude (0,60 à 0,75) préventive, dissous dans 30 à 50 cc. d'eau salée immédiatement avant l'injection arsénicale. Puis on a essayé de diluer l'arséno dans 100 à 300 cc. d'eau salée (Richet - Lesné - Saint-Girons) et la solution aqueuse de saccharose à 20 % (Kopazewski). Tous ces corps qui furent utilisés dans le service de M. Ravaut donnèrent aussi des résultats très inégaux.

Dans un autre sens, partant du fait que le soufre précipite l'As. l'Hg. et le bismuth, qu'il donne avec ces métaux des sulfures insolubles, les auteurs américains (2) ont cherché à utiliser le soufre pour le traitement des intoxications arsénicales et mercurielles. Ils rapportent les cas

(1) Gougerot : *Journal des Praticiens*, 7 et 14 novembre 1925.

(2) Traitement de la dermatite arsénobenzique et de certaines autres intoxications métalliques, par W. Mc Bride et Ch. Dennie. Archiv. of Dermatology and Syphilology (Chicago), tome VII, n° 1, janvier 1923.

de quatre observations de dermatite arsénicale guéries par le thiosulfate de soude.

Bien avant eux, M. Ravaut avait proposé le thiosulfate de soude à titre curatif, en injection veineuse de 0,45 à 0,90 tous les jours dans les cas urgents, et les médecins américains se plaisent à le reconnaître (1).

C'est ainsi que le sulfarsénol, pratiquement non oxydable et inaltérable à l'air, a donné lui aussi d'assez bons résultats et le D. T. Vial, dans un article (2), disait notamment qu'en neutralisant les toxines soit directement par combinaison chimique, soit indirectement par amélioration de fonctionnement du foie..., « l'administration de la médication sulfurée rend le plus grand service dans le saturnisme, l'hydrarginisme et le bismuthisme et l'on sait son importance comme traitement adjuvant du traitement antisyphilitique ».

Comme nous le voyons, bien des médicaments ont été essayés pour combattre les effets funestes du novarsénobenzol. Tous ont donné des résultats plus ou moins heureux. Aucun ne prime, peut-être aussi parce que leur étude ne semble pas avoir été très approfondie (éosinate de césium). Nous avons étudié l'action de l'hyposulfite de soude et si ce corps ne fait pas disparaître tous les accidents, du moins contribue-t-il beaucoup à leur atténuation, comme nous allons le voir.

---

(1) Theuse of Sodium Thiosulphate in the Treatment of post asepheramine Dermatitis essoliative : report of case by Irwin C. Sutton, M. D. Anaheim. California.

(2) Dr T. Vial : Les bases de la médication soufrée. Monal et Cie.

CHAPITRE DEUXIÈME

# L'Hyposulfite en Dermatologie

## A) Composition et propriétés de l'hyposulfite.

L'hyposulfite de soude est un dérivé de l'acide thiosulfurique ou hyposulfureux de formule $S_2 O_3 H_2$. L'hyposulfite est le sel neutre de sodium correspondant à cet acide et sa formule sera donc :

$$So^3 \begin{matrix} o\ Na \\ s\ Na \end{matrix} \quad \text{ou} \quad S^1\ o^3\ Na^2$$

C'est un corps déliquescent qui est très soluble dans l'eau en toutes proportions, insoluble dans l'alcool et de saveur amère et salée.

On l'a beaucoup utilisé autrefois au même titre que le soufre, comme purgatif doux.

D'une manière générale, on a constaté que l'organisme le tolérait très bien, et les malades, à la suite des injections de ce sel, n'ont jamais présenté aucune trace d'albumine ni de pigments biliaires dans les urines.

Tout au plus, certains se sont-ils plaints d'un goût soufré dans la bouche le soir ou le lendemain de l'injection. On n'a jamais observé dans son application aucune réaction locale, abcédation ou endophlébite, comme avec la solution de Lugol (d'ailleurs cette endophlébite de l'iode (Lugol) à tendance sclérosante est avantageusement combattue dans le service de M. Ravaut.

C'est, de plus, une excellente médication pour combattre nombre d'intoxications médicamenteuses : arsenic, mercure, iode, chrysalbine acétate de thallium (1), permanganate de potasse, oxyde de carbone (2) et le sublimé (3).

**B) Mode d'emploi.**

On a employé l'hyposulfite de soude par voie buccale surtout en dermatologie, soit sous forme de potion ou en cachets et les malades ont supporté des doses très fortes (8 à 10 gr.) sans manifester aucun inconvénient. Chez certains malades très sensibles à la médication arsénobenzolique, M. Ravaut ordonne pendant les jours intercalaires de l'hyposulfite en cachets. L'usage copieux de ce corps a tout juste déclanché chez certains sujets un peu de diarrhée et quatre ou cinq fois on a observé l'apparition d'une

(1) Traitement des tricophyties par le thallium et sur l'emploi du thiosulfate de soude contre les complications occasionnées par le thallium. S. J. Bogdanow et N. A. Latko (Vratchébnoüë Délo, Kharkhow).

(2) Traitement de l'intoxication oxycarbonée par l'hyposulfite de soude. M. Artault de Veney (Société de Thérapeutique, 13 juin 1929).

(3) Traitement de l'intoxication aiguë par le sublimé, par E. Cernini (*Gazetta degli ospedati et delle cliniche*, 24 m. 1929).

dermite légère rappelant la dermite soufrée. Avec le novarsénobenzol on emploie la solution d'hyposulfite en injections intraveineuses (solution à 20 %) et celle-ci est toute préparée dans des ampoules de 5 à 10 cc. qui ont été stérilisées par tyndallisation ou par chauffage à moins de 105°; car la dissociation se fait à partir de 110°.

### C) Mode d'action.

L'hyposulfite de soude agit en modifiant le terrain. Lumière lui attribue une action dissolvante des floculats et Missierliu (1) émet l'hypothèse que l'hyposulfite agit par désensibilisation, se basant sur les succès qu'il a obtenus en l'administrant aux dermatoses dues à la sensibilisation; car ce qui paraît incontestable, c'est le rôle désensibilisant de ce médicament.

En effet, l'hyposulfite semble avoir deux actions très nettes : une action réductrice et une action désensibilisatrice.

#### a) L'hyposulfite employé comme réducteur.

On connaît les agents médicamentaux groupés sous le nom de « réducteurs » et qui constituent l'élément actif d'un grand nombre de préparations utilisées en dermatologie. C'est leur affinité pour l'oxygène qui explique leur action biologique et curatrice. Selon M. Darier, l'ordre d'activité croissante des réducteurs serait le suivant : sels mercuriels, résorcine, soufre et sulfureux, goudrons, enfin acide pyrogallique et la chrysarobine.

(1) Missierliu : Thèse Paris, 1922. Sur l'emploi de l'hyposulfite de soude en dermatologie.

b) L'HYPOSULFITE EMPLOYÉ COMME DÉSENSIBILISATEUR.

D'une manière générale, l'action salutaire des réducteurs, de l'hyposulfite de soude en particulier, est attribuée par hypothèse seulement à leur affinité pour l'oxygène. Missierliu a émis l'hypothèse que l'hyposulfite agissait par désensibilisation. Il s'est rendu compte en effet que, dès les premières guérisons qu'il avait obtenues en dermatologie, certaines dermatoses ont paru s'évanouir; celles dont l'éclosion semblait plus directement liée à la sensibilisation de l'organisme par un antigène.

Telles sont sommairement résumées les deux actions de l'hyposulfite de soude sur l'organisme.

**D) Les résultats en dermatologie.**

A la recherche d'un corps réducteur capable de neutraliser les effets nocifs des arsénobenzols partiellement oxydés, M. Ravaut a expérimenté avec succès l'hyposulfite de soude.

En 1920, il eut le mérite de démontrer le premier l'utilité de ce corps en dermatologie, et depuis cette époque ce médicament peu toxique est couramment employé contre les maladies en rapport avec des phénomènes de désensibilisation : « L'emploi exclusivement interne, dit-il, de médicaments bien simples comme le cacodylate de soude à hautes doses et l'hyposulfite de soude (1) peut, en agissant sur l'état humoral, donner d'excellents résultats chez des malades pour lesquels tous les traitements externes ont échoué jusqu'alors ». Par suite, il se demande si les

(1) RAVAUT : *Presse Médicale*, 8 janvier 1920.

qualités réductrices de ce corps ne seraient pas utiles pour combattre certains troubles cutanés persistants consécutifs aux injections d'arsénobenzol. Il guérit ainsi trois cas d'érythrodermie (voir *Presse Médicale*, janvier 1920), Dans ces trois cas, l'hyposulfite de soude, corps réducteur, semble protéger l'organisme contre l'action toxique des arsénobenzols oxydés (1).

Recherchant expérimentalement sur des lapins les causes susceptibles d'augmenter la toxicité des arsénobenzols, M. Ravaut a pu constater ainsi que bien d'autres auteurs que les phénomènes d'oxydation jouaient un rôle primordial. Pour y remédier, il a essayé l'action de divers corps réducteurs susceptibles d'empêcher ou de neutraliser ces oxydations. Il a constaté que l'hyposulfite de soude paraissait actif, maniable et bien toléré et il a d'abord traité les manifestations cutanées diverses par ce médicament administré par la voie interne.

En effet, certains accidents déterminés par les novarsénobenzols peuvent être dûs à des oxydations du médicament. Cette altération peut se faire au moment de sa fabrication, soit dans un flacon mal fermé, soit au cours de l'injection lorsqu'elle est préparée ou faite trop lentement, soit par l'action oxydante du chlorure de sodium que l'on emploie dans les solutions diluées, soit enfin par

(1) Nous avons voulu rapprocher de ces cas d'érythrodermie arsénicale les observations sur le traitement des dermatites post-arsénobenzoliques par l'hyposulfite de soude par Foong Kong Chen (In *The British Journal of Dermat.*, january 1926, p. 20 : Trois cas d'érythrodermies post-arsénobenzoliques, dont deux à allure très grave, guéries en une dizaine de jours par des injections intraveineuses d'hyposulfite de soude). (Notes de l'auteur.)

des prédispositions individuelles susceptibles de créer des oxydations plus rapides du médicament injecté dans l'économie.

Aussi M. Ravaut a-t-il recherché si l'hyposulfite de soude n'empêcherait pas certains accidents.

Sur les crises intritoïdes l'action paraît peu efficace (1); mais il n'en est pas de même sur les érythèmes et les érythrodermies arsénicales en particulier. Les résultats thérapeutiques ont répondu à cette hypothèse et dans plusieurs cas d'érythrodermie arsénicale consécutive à des injections de novar, les résultats ont été très encourageants.

Dans un autre cas de M. Ravaut (malade atteint d'érythrodermie arsénicale accompagnée de subictère), il a constaté une disparition rapide du subictère dès le lendemain de l'injection. Cette constatation est importante, car elle montre la coïncidence des accidents cutanés et hépatiques et leur disparition rapide sous l'influence d'un même traitement.

Les éruptions purpuriques et les érythrodermies commandant l'arrêt immédiat et définitif de tout traitement arsénical, la prolongation d'un pareil traitement ne fait que les aggraver. De même on ne peut attendre des topiques cutanés qu'une amélioration momentanée, un adoucissement du prurit. Il faut en effet éviter avec soin toute irritation et s'en tenir aux topiques doux : axonge, crême à la vasolanoline, pâte à l'ichtyol et dans certains cas aux poudres inertes qui ont paru les mieux supportées.

---

(1) Bien que nous n'ayons trouvé qu'un seul cas de crise intritoïde sur les 77 cas que nous rapportons. (Notes de l'auteur.)

C'est pour cette raison que Boutelier, dans son travail, écrivait (1) : « L'hyposulfite de soude a été préconisé récemment par M. Ravaut à hautes doses (8 à 10 gr.) en potions ou injections intraveineuses. Dans les quelques cas où nous l'avons employé ou vu employer, ce médicament ne nous a pas semblé donner les résultats favorables que nous escomptions. Peut-être n'avons-nous pas continué ce traitement avec assez de persévérance ».

Depuis lors, Missierliu a répondu à cette question sur l'emploi de l'hyposulfite en dermatologie. Beaucoup de dermites artificielles traitées ont été améliorées et souvent guéries. Les érythrodermies et les eczémas artificiels, même ceux qui évoluent depuis des années, changent rapidement d'aspect. Le prurit est supprimé dès les premières injections. Les eczémas aigus suintants ou évoluant par poussées aiguës récidivantes sont particulièrement modifiables par le traitement par l'hyposulfite. Par contre, les eczémas secs, lichenifiés n'ont pas été améliorés; mais même chez ces malades, on est arrivé à supprimer très souvent le prurit devenu quelquefois intolérable.

(1) Boutelier : Thèse Paris, 1921. Les accidents cutanés des arsénobenzènes.

CHAPITRE TROISIÈME

## L'Hyposulfite de soude en Syphiligraphie

Etant donné que la syphilis produit dans un grand nombre de cas une dystrophie humorale qui favorise l'apparition de certaines dermatoses, dont l'apparition n'est pas indifférente avec l'état humoral de l'organisme, une thérapeutique spéciale, modificative du terrain, désensibilisante pour ainsi dire, devait être préconisée.

Nous ne reviendrons pas sur les médicaments qui ont été employés en syphiligraphie pour empêcher ou atténuer les accidents dus aux injections de novar. Nous les avons vus dans un précédent chapitre.

Parmi les accidents syphilitiques dus au novarsénobenzol, les plus importants sont les ictères.

Leur apparition en clinique a coïncidé avec l'introduction en thérapeutique des arsénobenzènes. Du temps de Fournier, la syphilis n'affectait « que très rarement le foie à la période secondaire » et les ictères sont particulièrement fréquents à l'heure actuelle dans les syphilis secondaires. Ils furent donc d'abord considérés unanimement

comme d'origine médicamenteuse. L'arsenic fut tout naturellement mis en cause, car il était de notion classique que ce corps est un posion électif du foie. M. Filliol (1), dans son travail sur les ictères parathérapeutiques, a très bien mis au point cette question et il a tranché d'une manière magistrale un sujet qui fit l'objet de maintes polémiques. Nous ne retiendrons que ce qu'il dit sur l'influence du novarsénobenzol dans l'apparition des ictères.

Pour lui, les ictères parathérapeutiques consécutifs aux injections d'arsenic sont beaucoup plus fréquents que les ictères survenant avec un autre médicament. Chez des malades atteints de syphilis ancienne, il a observé 4,70 % d'ictères avec l'arsenic et 1,31 % avec le bismuth, qui est lui-même plus ictérigène que le mercure.

Nous n'insisterons pas sur la nécessité reconnue par tous d'un examen méthodique du syphilitique, en particulier à un traitement novarsénobenzolique. L'importance d'une adultération antérieure du foie a été signalée dans la genèse des ictères parathérapeutiques.

Quoi qu'il en soit, M. Filliol dit que le médicament qui a engendré l'ictère doit être cessé. « L'apparition d'un ictère parathérapeutique au cours d'un traitement arsénical commande de façon formelle la suspension de l'arsenic pendant la période d'ictère. S'il s'agit d'ictère survenu après une série médicamenteuse, on s'abstiendra également d'arsenic pendant la période d'ictère. La continuation ou la reprise de l'arsenic qui a pu être justifiée par un intérêt doctrinal est condamnable aujourd'hui ».

(1) Filliol : Thèse Paris, 1929. Cette thèse a été faite d'après les recherches de M. Ravaut et après sa communication à la Société de Dermatologie, novembre 1928.

On voit par là combien l'intérêt d'un corps qui empêcherait ou tout au moins atténuerait l'apparition de ces ictères est grand et nous pensons que l'hyposulfite de soude peut influencer heureusement leur éclosion.

M. Ravaut a obtenu par l'hyposulfite de soude deux cas remarquables de guérison (1). Nous laisserons ici parler notre maître : « Devant l'impossibilité de distinguer ces ictères les uns des autres, l'absence de critérium permettant de savoir si la syphilis, l'intoxication ou une autre infection sont en jeu, j'ai pris la résolution de ne plus les traiter par les sels arsenicaux... Par contre-épreuve, dans deux autres cas se présentant comme les précédents, je n'ai donné aucun médicament antisyphilitique et ces deux malades ont parfaitement guéri par l'hyposulfite de soude que j'utilise pour combattre les accidents arsenicaux et par l'opothérapie hépatique ».

Actuellement, dans son service, M. Ravaut continue de traiter ses ictères arsénicaux par l'hyposulfite de soude en cachets et par l'extrait hépatique (Choay).

Quant aux autres accidents syphilitiques consécutifs aux injections de novar, nous avons vu que les affections cutanées, et en particulier les érythrodermies, étaient fortement améliorées et quelques-unes complètement guéries par l'usage de l'hyposulfite.

A ce point de vue, nous rapprocherons l'article de MM. Ravaut et R. Mathieu sur l'utilisation thérapeutique de l'hyposulfite de soude dans les œdèmes aigus circonscrits de Quincke, l'épilepsie et la chorée (2). Dans ces

(1) Société française de dermatologie, novembre 1928.
(2) Bulletin de la Société des Hôpitaux, 4 août 1921.

observations on note que l'action de l'hyposulfite est nette. L'absorption d'hyposulfite a amené la disparition complète et immédiate des manifestations morbides; dès que l'on cesse le traitement, les accidents reviennent. En plus, ces observations montrent que la désensibilisation peut se faire par des procédés divers et que souvent l'hyposulfite agit là où les moyens communément employés (absorption de peptone) ont échoué.

Là encore, la sensibilisation spéciale des malades et le rôle désensibilisant du médicament apparaissent dans les deux observations.

CHAPITRE QUATRIÈME

## Le Novarsénobenzol et l'Hyposulfite associés

### Les statistiques.

En raison des bienfaits obtenus par l'hyposulfite de soude dans certains ictères que M. Ravaut soignait par l'hyposulfite et l'extrait hépatique; en raison des bons résultats dans les érythèmes et surtout les érythrodermies arsénicales par le traitement intraveineux ou en cachets; en raison aussi des bons résultats obtenus dans les cas de Wassermann résistants, notre maître a eu l'idée de prévenir les accidents consécutifs au novarsénobenzol en employant la solution d'hyposulfite de soude à la place de l'eau distillée.

On a pu accuser l'eau distillée de contribuer à déclancher certains troubles. En effet, la toxicité de l'eau distillée pouvait être attribuée à bien des causes. Tout d'abord, à des causes mécaniques : excès de solvant, excès de concentration; à des causes cliniques : papier filtre

trop riche en sels de chaux et cédant une partie de ses éléments minéraux (Emery); eaux distillées contenant des traces de substances minérales lorsqu'elles ont été préparées avec des appareils métalliques ou en verre tendre dont l'emploi prolongé détermine à la longue un certain degré de catalyse. (Lacapère.)

Ces impuretés minérales agiraient comme des oxydases artificielles et pourraient entraîner la décomposition catalytique des arsénobenzènes, corps éminemment oxydables. Enfin certains auteurs avaient pensé à des causes d'ordre biologique démontrant l'importance des bactéries que l'eau distillée pouvait contenir.

C'est en présence de tous ces faits que la méthode par l'hyposulfite de soude a été appliquée d'une façon systématique dans le service de M. Ravaut, à l'hôpital Saint-Louis. Nous avons constaté une diminution des ictères, des affections cutanées post-thérapeutiques et une diminution notable des malaises en général occasionnés par les injections de novarsénobenzol.

Le but final de notre thèse a été de faire des recherches dans ce sens et nous avons examiné les dossiers où l'on ne traitait que par la méthode mixte novar-bismuth conjugués, et ceci nous a conduit à des statistiques intéressantes.

Comme nous l'avons dit, les injections intraveineuses d'hyposulfite-novar sont employées dans le service de M. Ravaut d'une manière continue depuis près d'un an et, pour être précis, depuis le mois de mars 1929.

Nos statistiques seront donc nettement divisées : celles se rapportant aux accidents occasionnés par le novar

avant 1929 et comprenant les années de 1922 à 1928; celle enfin rapportant les accidents dus à l'hyposulfite de soude-novar depuis le mois de mars 1929 jusqu'au 1er janvier de cette année.

Pour les ictères, nous avons suivi le même ordre de programme et afin d'avoir un point de comparaison avec notre statistique, nous nous sommes servis de celle dressée par M. Filliol et qui comprend tous les accidents ictérigènes occasionnés par le novarsénobenzol pendant la période de 1922 à 1928.

## Statistiques

*a*) LES ICTÈRES :

En six ans (1922-1928) M. Filliol observe 102 cas d'ictères sur 1.312 malades traités, soit un pourcentage de 7,77 %.

Nous observons 12 cas d'ictères : 8 chez les hommes et 4 chez les femmes, sur un total de 680 malades; soit un pourcentage de 1,76 %.

Tous ces malades furent soumis à une cure simultanée d'arsenic et de bismuth; les malades recevaient le même jour deux fois la première semaine, ensuite hebdomadairement, une injection intraveineuse de novar (Billon) et une injection intramusculaire de Quinby. Les doses de novar employées sont progressivement ascendantes de 0,15 ou 0,30 pour la première injection jusqu'à 0,75. Cette dernière dose est répétée six ou sept fois; après cette série, repos de trois semaines et on recommence de la même façon.

Dans les cas que nous signalons, l'ictère est apparu de la façon suivante :

En plein traitement : 2 cas;

En fin de série : 1 cas;

Deux jours après la fin du traitement : 1 cas;

5 ou 6 jours après : 1 cas ;
15 jours après : 1 cas;
1 mois et demi après : 3 cas;
2 mois après : 2 cas.

Comme nous le voyons, la plus grande partie des ictères (5 cas sur 12) est apparue tardivement, un ou deux mois après le traitement. Ainsi que le dit M. Filliol, l'ictère survient donc dans la grosse majorité des cas « alors que le malade est encore manifestement sous l'influence du traitement ». Il survient en effet rarement au début du traitement et le plus souvent à la reprise d'une deuxième ou troisième série d'injections.

*b*) LES AUTRES ACCIDENTS :

Nous avons ensuite recherché les accidents autres que l'ictère survenant à la suite d'injections de novarsénobenzol, c'est-à-dire les manifestations cutanées principales, les gros malaises et les simples intolérances. Nous entendons par gros malaises les crises intritoïdes, hémorragies, vertiges, nausées, vomissements et état fébrile durant plusieurs jours. Les cas d'intolérance simple étant les cas de légers frissons, pâleur passagère et étourdissements de peu de durée.

*Avant mars* 1929 (dans la période de 1922 à 1928) nous trouvons sur 1.710 malades 369 accidents qui se répartissent de la façon suivante :

*Réactions cutanées :*

Prurit : 24 cas;
Erythèmes : 42 cas;
Erythrodermies : 8 cas.

*Gros malaise :* 95 cas.
*Intolérance simple :* 200 cas,
soit un pourcentage de 21 %.

*Depuis mars* 1929 nous avons trouvé, sur un total de 680 malades, 77 accidents, qui se répartissent ainsi :

*Réactions cutanées :*
Prurit : 4 cas;
Erythèmes : 11 cas;
Erythrodermies : 2 cas.

*Gros malaise :* 36 cas.
*Intolérance simple :* 24 cas,
soit un pourcentage de 11,32 %.

Les chiffres que nous trouvons (1,76 % sur les ictères au lieu de 7,77 %) et (11,32 % sur les accidents au lieu de 21 %) sont éloquents et démontrent comme l'action de l'hyposulfite de soude est réelle sur les accidents post-arsénobenzoliques.

Les ictères ont fortement diminué; les réactions cutanées ont subi une régression importante et le nombre de malaises et intolérances simples a diminué d'une façon impressionnante.

Il y a tout lieu de continuer une semblable médication qui nous a donné d'aussi bons résultats.

Cependant, afin que certains ne nous disent pas que nous sommes tombés sur « une bonne année » et que les accidents eussent été tout autres s'ils avaient été étudiés l'année prochaine, nous avons voulu faire notre statistique sur le nombre d'injections de novarsénobenzol administrées avant et après mars 1929.

Nous avons trouvé les résultats suivants :

1° Pour les ictères, nous trouvons avant mars 1929 :

31 cas en 1926,
25 cas en 1927,
42 cas en 1928,

sur un total de 15.000 injections faites annuellement.

Nos 680 malades nous ont donné 12 cas d'ictères sur un total de 8.500 injections environ. En ramenant le tout à 8.500 injections, nous trouvons :

17 cas en 1926,
14 cas en 1927,
26 cas en 1928,
et 12 cas en 1929,

soit un pourcentage de :

0,20 % en 1926,
0,16 % en 1927,
0,30 % en 1928,
0,14 % en 1929;

2° Pour les autres accidents :

Nous trouvons avant mars 1929, pour un même total de 8.500 injections, 150 accidents environ, soit un pourcentage de 1,70 %. Après mars 1929, avec le même nombre d'injections, nous ne trouvons plus que 77 accidents, soit 0,90 %.

Comme nous le voyons, la marge est excellente. L'emploi de l'hyposulfite de soude comme solvant dans les injections intraveineuses de novarsénobenzol donne des

résultats probants. D'ores et déjà nous pouvons avoir confiance dans l'action thérapeutique de ce corps et nul doute que l'expérience à venir ne renforce encore cette opinion.

## Conclusions

I) En raison des bons résultats obtenus en dermatologie et en syphiligraphie par l'emploi de l'hyposulfite de soude, M. Ravaut a eu l'idée, pour essayer de diminuer les incidents et accidents consécutifs aux injections de novarsénobenzol, d'employer des solutions à 20 % de ce corps en utilisant 10 cc. de cette solution.

II) Son usage a eu une heureuse influence sur les accidents post-arsénobenzoliques.

III) Les ictères ont diminué de plus de moitié.

IV) Les accidents cutanés et les malaises ont subi eux aussi une régression notable.

*Vu, le Doyen,*
ROGER.

*Vu, le Président,*
GOUGEROT.

*Vu et permis d'imprimer :*
*Le Recteur de l'Académie de Paris,*
CHARLETY.

# Bibliographie


BARBIER. — Mercure, bismuth et arsenic dans le traitement actuel de la syphilis chez l'adulte. — *Thèse Paris*, 1923.

BOUTELIER. — Les accidents cutanés des arsénobenzènes. — *Thèse Paris*, 1921.

N. N. DRACOULIDÉS. — Sensibilisation et désensibilisation en dermatologie. — Paris, 1 volume, 1925.

FILLIOL. — Contribution à l'étude des ictères parathérapeutiques. — *Thèse Paris*, 1929.

H. GOUGEROT. — Pathogénie et traitement des accidents dus à l'arsénothérapie. — *Journal des Praticiens*, 7 et 14 novembre 1925.

— Polyintolérances aux antisyphilitiques. — *Paris Médical*, 6 mars 1926.

— La syphilis en clientèle. — 1 vol., Maloine.

H. GOUGEROT et BERTILLON. — Traitement des accidents précoces de l'arsenic par l'usage de l'éosinate de césium. — *Société de Dermatologie*, décembre 1926.

WLADIMIR MISSIERLIU. — Essai sur l'emploi de l'hyposulfite de soude en dermatologie. — *Thèse Paris*, 1922.

P. RAVAUT. Importance du traitement interne en dermatologie. — *Presse Médicale*, 8 janvier 1920.

— Dermite érysipélateuse de la joue récidivant régulièrement depuis quatre ans; désensibilisation progressive sous l'influence de l'hyposulfite de soude. — *Bull. Médical*, n° 62, décembre 1920. Rapport au Congrès.

— Erysipèle chronique récidivant de la jambe datant de deux ans, avec éléphantiasis. — *Bulletin Médical* n° 4, janvier 1923.

— Pathogénie et traitement des ictères paraarsénicaux. — *Société française de Dermatologie*, novembre 1928.

— Syphilis, paludisme, amibiase. — 1 vol., Masson, Paris, 3e édition 1927.

P. Robin. — Thérapeutique : Soufre et composés soufrés.

Tridon. — Traitement des érythrodermies arsénicales par l'hyposulfite de soude. — *Thèse Paris*, 1927.

Imp. Commerciale Perrette, Limoges.